ACTUALIZACION EN ASMA OCUPACIONAL

Julio Delgado Romero
Servicio Alergología
HU Virgen Macarena
Sevilla

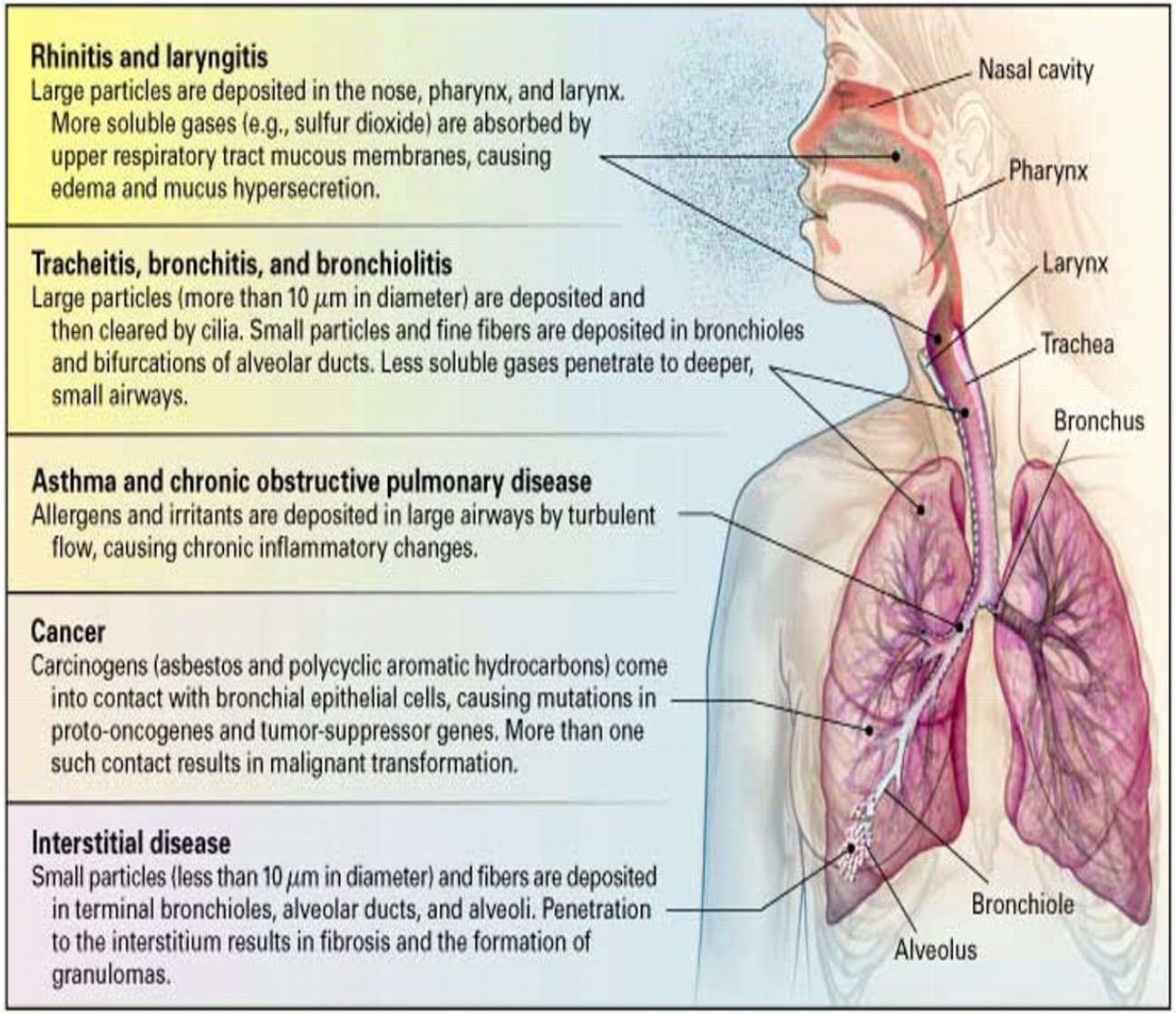
El Puerto de Santa María 2010

Alergia respiratoria ocupacional

Trastornos respiratorios causados por la exposición a sustancias presentes en el medio laboral y en cuya patogenia intervienen de forma decisiva mecanismos inmunológicos

Agentes etiológicos: más de 400 descritos

Formas Clínicas: Múltiples


Rhinitis and laryngitis
Large particles are deposited in the nose, pharynx, and larynx. More soluble gases (e.g., sulfur dioxide) are absorbed by upper respiratory tract mucous membranes, causing edema and mucus hypersecretion.
Tracheitis, bronchitis, and bronchiolitis
Large particles (more than 10 μm in diameter) are deposited and then cleared by cilia. Small particles and fine fibers are deposited in bronchioles and bifurcations of alveolar ducts. Less soluble gases penetrate to deeper, small airways.
Asthma and chronic obstructive pulmonary disease
Allergens and irritants are deposited in large airways by turbulent flow, causing chronic inflammatory changes.
Cancer
Carcinogens (asbestos and polycyclic aromatic hydrocarbons) come into contact with bronchial epithelial cells, causing mutations in proto-oncogenes and tumor-suppressor genes. More than one such contact results in malignant transformation.
Interstitial disease
Small particles (less than 10 μm in diameter) and fibers are deposited in terminal bronchioles, alveolar ducts, and alveoli. Penetration to the interstitium results in fibrosis and the formation of granulomas.
Nasal cavity
Pharynx
Larynx
Trachea
Bronchus
Bronchiole
Alveolus

RINITIS

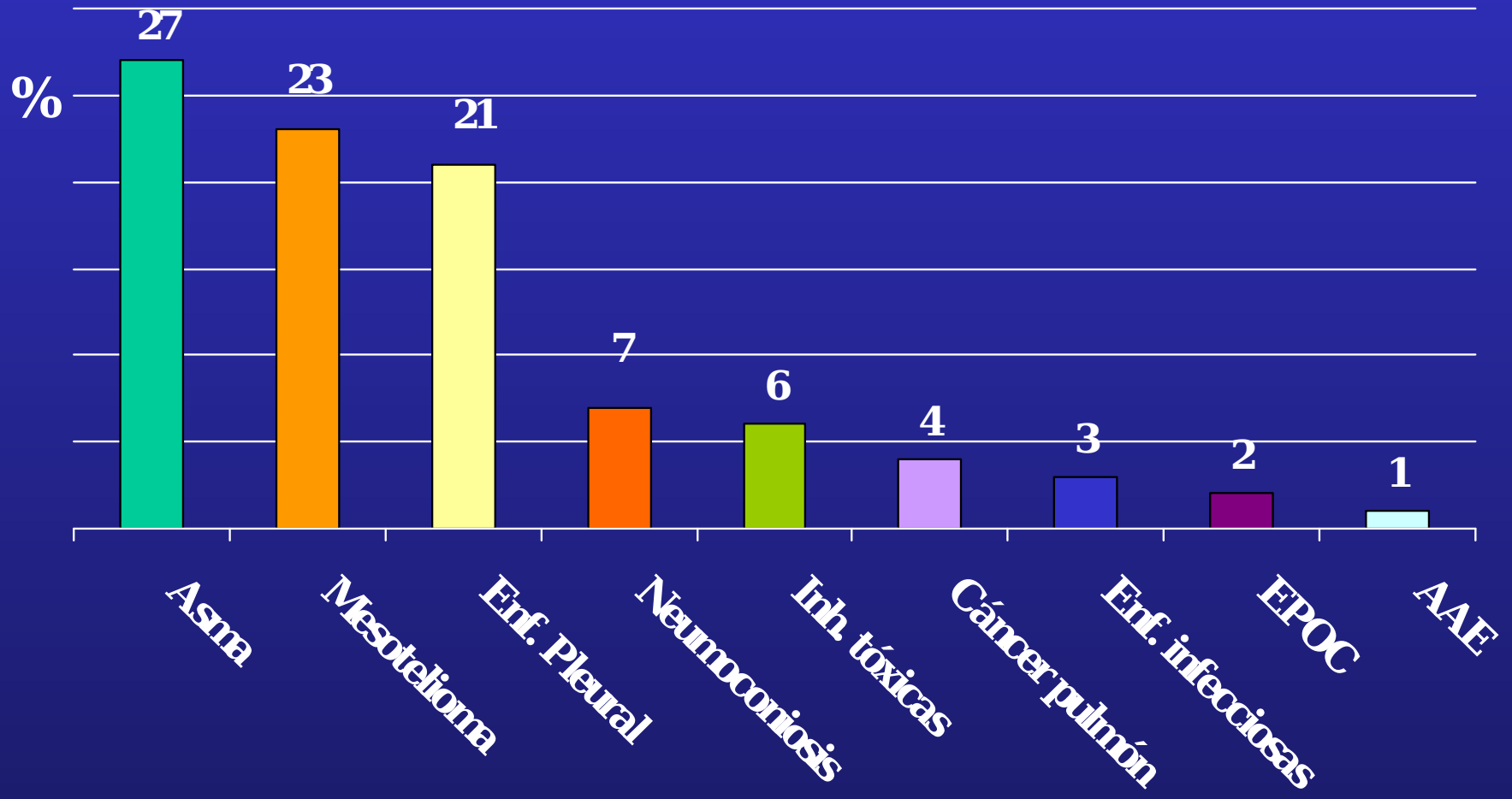
BRONQUITIS

ASMA

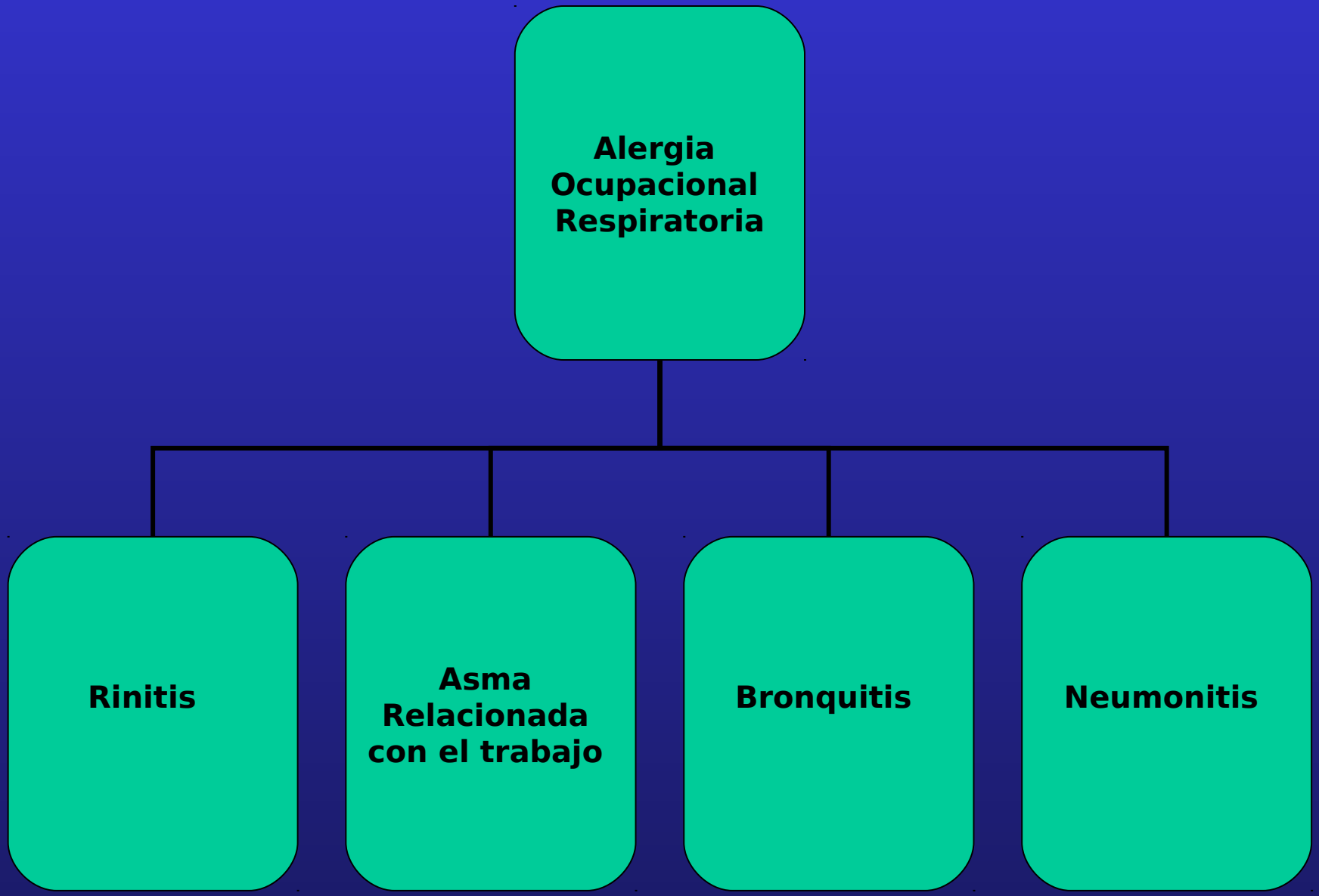
NEUMONITIS

Enfermedades respiratorias ocupacionales. *William S. Beckett, M.D.* N Eng J Med 2000;342:406-13.

Enf. respiratorias SWORD



SURVEILLANCE OF WORD-RELATED RESPIRATORY DISEASE. Meyer et al. 1999.


Alergia Ocupacional Respiratoria
Rinitis
Asma Relacionada con el trabajo
Bronquitis
Neumonitis

Asma relacionada con el trabajo

Definición amplia que incluye todos los casos de el asma de origen laboral:

- Asma preexistente que empeora en el trabajo
- Asma inducido en el trabajo: Asma Ocupacional

15-20 % de casos de asma de comienzo en edad adulta

Alergológica 92: 4%.

Alergologica 05: 1,2%

Asma que empeora en el trabajo

Empeoramiento de un <u>asma preexistente</u> o coincidente tras la exposición al ambiente laboral. El agente laboral actuaría como <u>desencadenante</u> de asma preexistente:

- Aumento en la medicación requerida para el control de los síntomas
- Incremento en la frecuencia o en la severidad de los síntomas

Bernstein et al. Asthma in the workplace. 2006.

Asma que empeora en el trabajo

Prevalencia:

- Adultos con asma: 18% (13-34%)
- Adultos con asma relacionado con el trabajo: 25% (hasta 58%)

Diferencias clínicas:

- Mayor edad, asma más grave, menos % de atópicos que en AO, no exige retirada de medio laboral para su control.

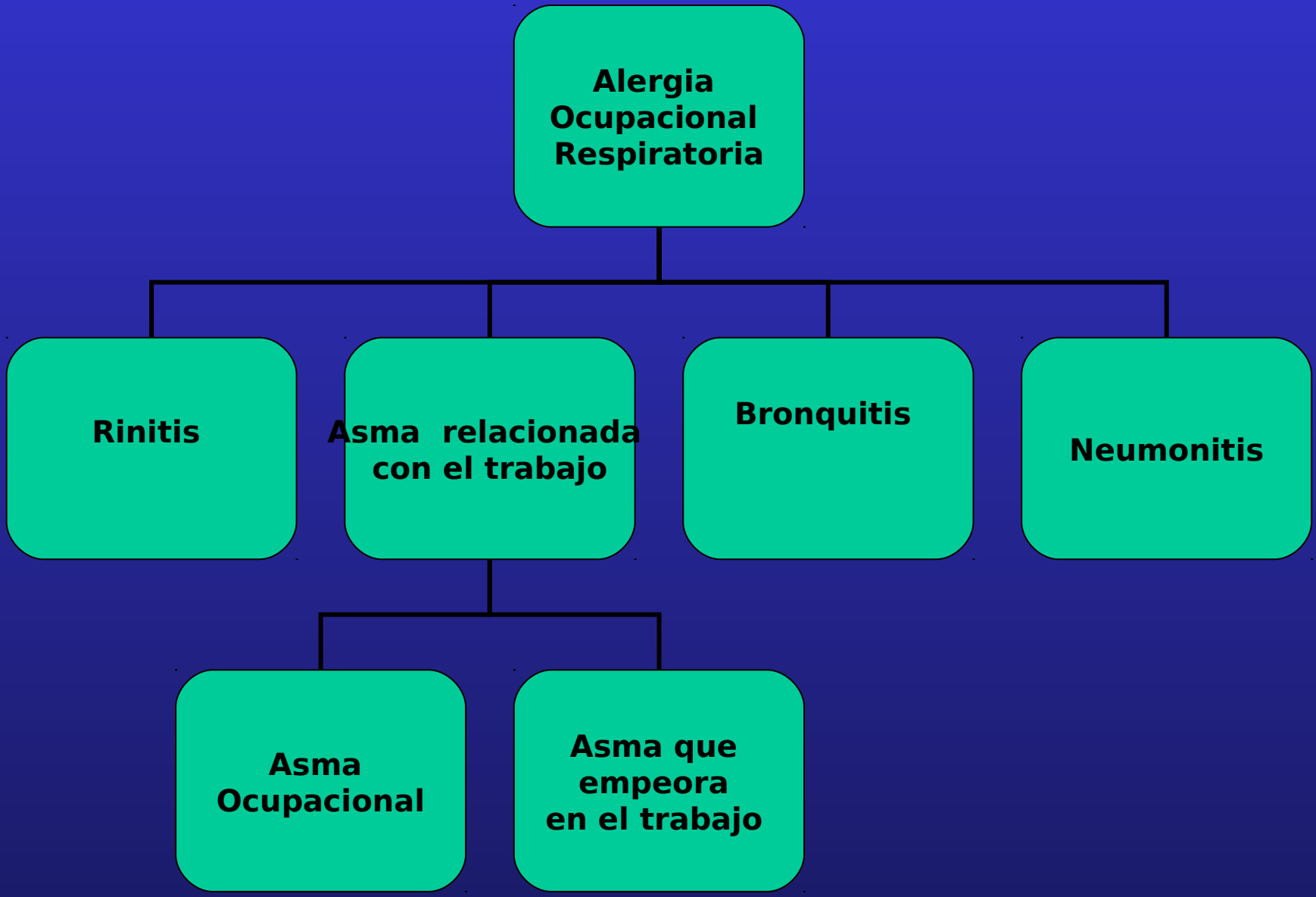
Necesidad de interrogatorio específico y DD con AO

Henneberger P et al. Work-exacerbated asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007.

Asma ocupacional

Limitación variable al flujo aéreo y/o hiperreactividad bronquial, y/o inflamación bronquial debida a causas y condiciones atribuibles a un determinado ambiente laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del lugar de trabajo.

Bernstein et al. Asthma in the workplace. 2006.


Alergia Ocupacional Respiratoria
Rinitis
Asma relacionada con el trabajo
Bronquitis
Neumonitis
Asma Ocupacional
Asma que empeora en el trabajo

Asma ocupacional

El agente ocupacional actúa como inductor del asma. Dos formas clínicas:

- Con periodo de latencia
  - Sensibilización a sustancias de alto o bajo PM.
- Sin periodo de latencia
  - Asma por irritantes (RADS)

Asma relacionada con el trabajo

Desencadenantes

Inductores

Irritantes (concentraciones moderadas/altas)

Irritantes (conc. tóxicas)
Sin latencia

Alergenos/ sensibilizantes
Latencia

Asma agravada en el trabajo

Asma ocupacional no inmunológica

Asma ocupacional inmunológica

Asma por irritantes (RADS)

RADS (Reactive Airways Dysfunction Sindrome)

- No antecedentes de AB.
- Una única exposición masiva a irritantes (humos, gases o vapores).
- Los síntomas comienzan en las siguientes 24 horas. Persisten al menos 3 meses.
- THB positivo.

Bernstein et al. Asthma in the workplace. 2006

Asma por irritantes

Concepto más amplio: incluye RADS y exposición a concentraciones bajas de irritantes de forma repetida

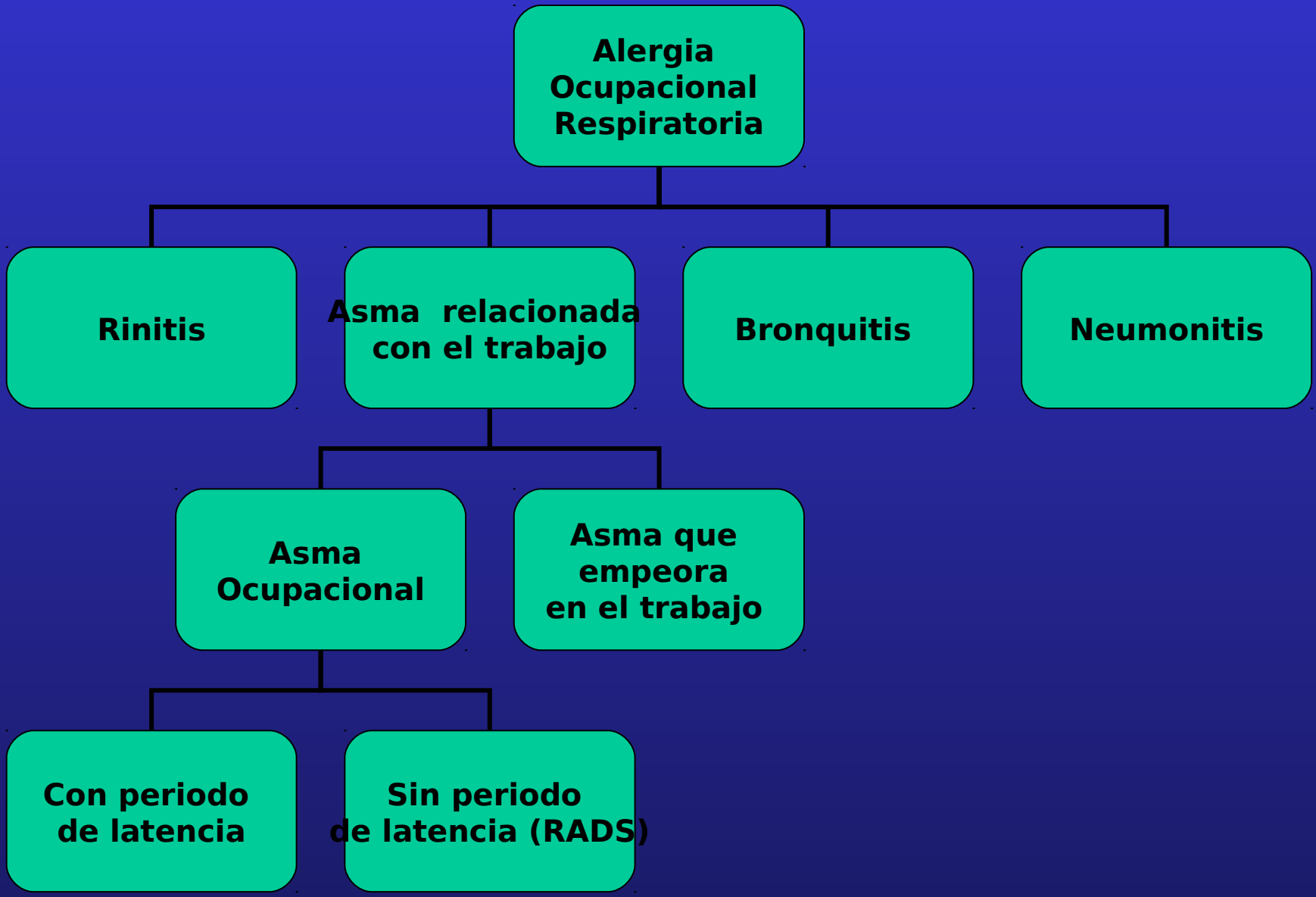
Puede ser producida por irritantes o alergenos que actúen como irritantes.

Prevalencia: 7 % de los casos de AO

Asma ocupacional con periodo de latencia

Origen inmunológico. Más del 90% de casos descritos.

- Alto PM (> 1000 D)
  - Proteinas de origen animal o vegetal. Mecanismo mediado por IgE. Tardan más en producir sensibilización y/o síntomas (18% antes del año de exposición)
- Bajo PM (< 1000 D)
  - Haptenos unidos a proteínas: Mecanismo IgE
  - Mecanismo inmunológico no IgE: hipersensibilidad celular


Alergia Ocupacional Respiratoria
Rinitis
Asma relacionada con el trabajo
Bronquitis
Neumonitis
Asma Ocupacional
Asma que empeora en el trabajo
Con periodo de latencia
Sin periodo de latencia (RADS)

	Asma Ocupacional		Asma agravada en el trabajo
	Con p. latencia	RADS	
Comienzo	Durante vida laboral.	En las 24 h siguientes a exposición altos niveles irritantes	Antes o durante vida laboral.
Relación con trabajo	Empeoramiento laboral. Mejoría fuera del trabajo	Persisten los síntomas fuera de exposición	Empeoramiento laboral. Pueden persistir
Prev. población expuesta Factores predisponentes	>5% Atopia tabaquismo	>5% Indeterminado	>15% ¿Atopia?
PEF seriado THB	Empeoramiento laboral HR presente. Peor al final de semana. PBD positiva	No cambios HR presente. No cambios. Menor reversibilidad con DB	Empeoramiento laboral HR presente. No cambios. Mejora con BD.
Descamación del epitelio	++	+++	++
Fibrosis subepitelial	++	+++	++
Memb. basal engrosada	++	++	++
Eosinófilos	+++	+/-	+++
Linfocitos	++	+/-	++

Mapp et al. AJRCCM 2005

Rinitis ocupacional

Al igual que el Asma, aparece secundariamente a la exposición a sustancias de alto y bajo PM y sustancias irritantes.

Pueden estar implicados mecanismos inmunológicos o no inmunológicos.

Entidad infradiagnosticada

Rinitis ocupacional

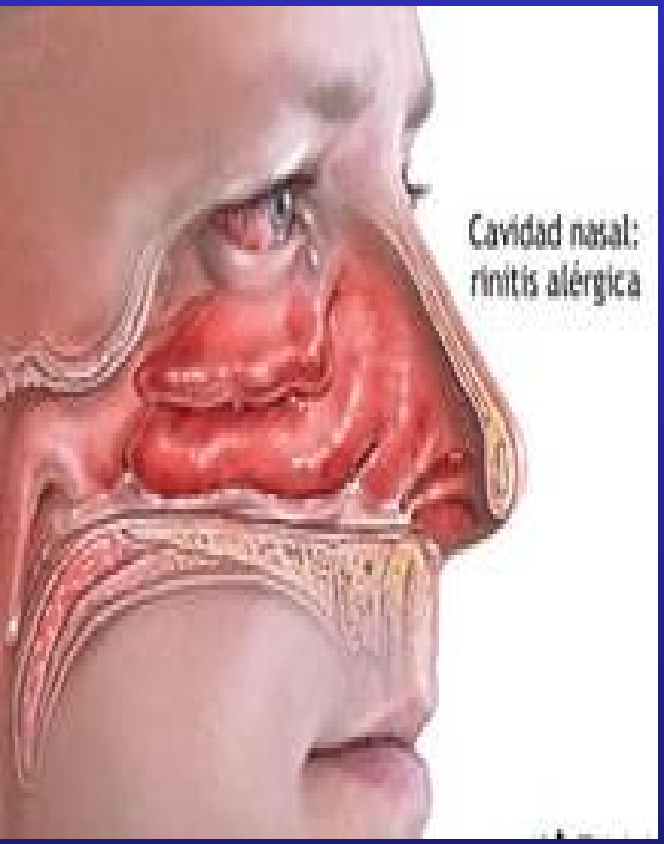
Prevalencia: depende del alergeno y del método diagnóstico empleado.

Baja especificidad de la HªCª:

- Empeoramiento de rinitis en trabajo: 42%
- Síntomas de rinitis y Prick +: 15%
- Confirmación por test de provocación específica: 6%.

Ruoppi et al. Allergy 2004

Rinitis alergica ocupacional



Agentes de alto PM

Precede al Asma.

El VPP de RC para la presencia de asma no es más del 30%.

Características de rinitis alérgica típica (AP y clínica)

Rinitis alérgica por irritantes

Sin periodo de latencia

Simultánea a Asma.

Síntomas: quemazón nasal, estornudos, congestión, secreción, anosmia o hiposmia.

RUDS: Reactive Upper airways Dysfunction Syndrome

Neumonitis por Hipersensibilidad

Clásicamente asociada al lugar de trabajo. Actualmente más frecuente fuera del ambiente laboral.

Periodo de sensibilización : meses o años

Episodios recurrentes de febrícula con afectación intersticial del pulmón.

Prevalencia: 5-10% de sujetos expuestos a polvos orgánicos.

Neumonitis por Hipersensibilidad

Causas:

- Microorganismos
  - Bacterias, hongos, amebas
- Proteínas animales
- Compuestos químicos de bajo PM
  - Isocianatos, sulfato de cobre, pesticidas

Neumonitis por Hipersensibilidad

Formas clínicas:

- Aguda: 4-6 horas después de exposición. Tos, fiebre, escalofríos, mialgias.
- Subaguda: Curso más insidioso. Síntomas agudos esporádicos
- Crónica: Disnea, tos, malestar general, anorexia, pérdida de peso.

Bronquitis Eosinofílica Pulmonar

Caracterizada por tos crónica y eosinofilia en esputo

No presenta obstrucción bronquial, ni hiperreactividad bronquial.

Necesario el análisis del esputo para su diagnóstico.

Valorar en pacientes con síntomas que empeoran en el trabajo con función pulmonar normal.

Bronquitis Eosinofílica Pulmonar Ocupacional

- Tos crónica aislada (más de tres semanas que empeora en el trabajo
- Eosinofilia en esputo (> 2,5%) que aumenta tras exposición laboral
- Espirometría normal sin alteraciones tras exposición laboral
- Ausencia de THB + a metacolina en el trabajo y fuera del trabajo.
- Se descartan otras cusas de tos.

Quirce. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004

Bronquitis Eosinofílica Pulmonar Ocupacional

- Prevalencia: 3-7 % de pacientes evaluados de síntomas respiratorios relacionados con el trabajo.
- Alergenos implicados:
  - Acrilatos
  - Látex
  - Esporas de hongos
  - Lisozima
  - Isocianatos (soldadores) y harina (panaderos) *(Di stefano et al. Thorax. 368-*

AGENTES ETIOLOGICOS

http://www.asmanet.com/asmapro

List of occupational asthma cases: for each case, you will find the jobs which may be concerned, the agents/products/substances which may be involved, the disease symptomes, a diagnostic methodology, and a list of key referenced papers with direct links with the"Medline" abstract if any. The french version is enriched by links towards Social Security invalidity indication tables.

Fiche 001	Asthma caused by mites encountered in agriculture and moulds *Asthme dû aux acariens des cultures et aux moisissures*
Fiche 002	Asthma caused by garlic dust, spices and aromatic herbs *Asthme dû aux poussière d'ail, aux épices et aromates*
Fiche 003	Asthma in the food processing industry *Asthme dans l'industrie alimentaire*
Fiche 004	Asthma in the aluminium industry *Asthme dans l'industrie de l'aluminium*
Fiche 005	Asthma caused by aliphatic amines and polycyclic compounds *Asthme dû aux amines aliphatiques et polycycliques*
Fiche 006	Asthma caused by aromatic amines and their derivatives *Asthme dû aux amines aromatiques et à leurs dérivés de substitution*
Fiche 007	Asthma and alveolitis caused by acid anhydrides *Asthme et alvéolite dus aux anhydrides d'acides*
Fiche 008	Asthma and alveolitis caused by skin and/or animal proteins *Asthme et alvéolite dus aux phanères et/ou aux protéines animales*
Fiche 009	Asthma and alveolitis caused by insect proteins, arthropods and shellfish *Asthme et alvéolite dus aux protéines d'insectes, d'arthropodes et de crustacés*
Fiche 010	Asthma caused by diazonium salts *Asthme dû aux sels de diazonium*

http://www.asmanet.com/asmapro/agents.htm

WEEPING FIG (Ficus Benjamina)

Asthma caused by pollens, house plants and dried flowers

(050)

WEEVIL

Asthma and alveolitis caused by insect proteins, arthropods and shellfish

(009)

Asthma and alveolitis in workers handling cereal seeds

(028)

WESTERNRED CEDAR

Asthme et alvéolite dus aux bois (012)

WHEAT Asthme des boulangers (013)

Asthma and alveolitis in workers handling cereal seeds

(028)

WHITE CEDAR Asthme et alvéolite dus aux bois

(012)

WOOL

Asthma and fibrosis caused by textiles made from natural fibres

Exposición en el trabajo

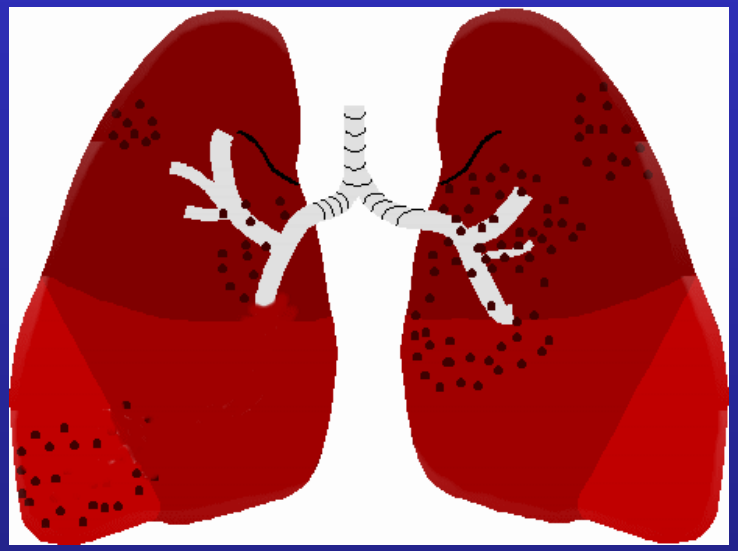
irritantes
(niveles altos)

alergenos sensibilizantes

Periodo de latencia

Sensibilización

- **Mediada por IgE**
- **No mediada por IgE**



ASMA OCUPACIONAL

AGENTES ETIOLOGICOS

Dependientes de IgE

ALERGENOS DE ALTO PESO MOLECULAR

- Animales de laboratorio: roedores, gatos, caballos
- Proteínas o polisacáridos de plantas
  - Harina y polvo de creales, serrín de madera (samba)
  - Psyllium, gomas (guar, tragacanto, acacia, karaya)
  - Goma natural (látex)
- Enzimas: alcalasa, papaína, amilasa, celulasa
- Marisco: ostras, gambas, cangrejo, centollo
- Insectos: ácaros dep., Tetranychus Urticae, cochinilla.

AGENTES ETIOLOGICOS

Dependientes de IgE

SUSTANCIAS DE BAJO PESO MOLECULAR

- Anhídridos ácidos: a. ptálico, trimelítico, TCPA
- Metales: sales de níquel, cromo, platino
- Tintes reactivos: negro GR, naranja 3R
- Antibióticos: betalactámicos, espiramicina
- Otros: cloramina T, persulfatos

AGENTES ETIOLOGICOS

No-dependientes de IgE

SUSTANCIAS DE BAJO PESO MOLECULAR

- Diisocianatos: TDI, HDI, MDI
- Cedro rojo: ácido plicático
- Aminas: etilendiamina, etanolaminas, (piperazina)
- Colofonia y humos de soldadura
- Aldehídos: glutaraldehído, formaldehído
- Otros: azobisformamida, sales de diazonio, acrilatos

AGENTES ETIOLOGICOS

No inmunológico

RADS o ASMA INDUCIDA POR IRRITANTES

- Acidos calientes, ácido acético glacial
- Sellante para suelos
- Sustancias fumigantes
- Inhalación de humo
- Cloro, vapores de amoníac
- Dióxido de azufre
- TDI, pegamentos

Riesgo de asma según ocupación

	HBI+Sint. asma o medicación	Sint. asma o medicación
Granjeros	2.62 (1.3-5.3)	1.73 (1.0-3.1)
Pintores (otros)	2.34 (1.1-5.3)	1.44 (0.8-2.6)
Plástico	2.20 (0.6-8.3)	1.96 (0.9-4.4)
Limpieza	1.97 (1.3-2.9)	1.82 (1.4-2.3)
Pintores a spray	1.96 (0.7-5.3)	2.83 (1.5-5.2)
Agricultores	1.79 (1.1-3.1)	1.41 (0.9-2.1)

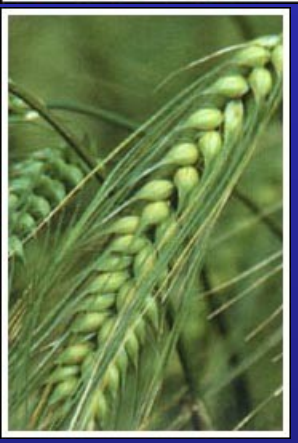
Kogevinas M et al. Lancet 1999;353:1750-4

Incidencia anual de AO en ciertas industrias en R.U. por millón de empleados (SWORD 1992-7)

Ocupacion	/millón/año
Pintores	1367
Panaderos	958
Trabajadores Metal	643
Industria química	641
Manufactura de plásticos	447
Soldadores	279
Procesadores alimentos	256
Laboratorios	214
Trabajadores de madera	147

ASMA DE LOS PANADEROS

- Prevalencia: 10-20% panaderos
- Alergenos:
  - Harina de trigo, centeno y soja
  - Acaros de almacenamiento
  - Enzimas: α-amilasa, celulasa
  - Hongos e insectos
- Sensibilización y síntomas de asma se correlacionan con el nivel de exposición a la harina



ALERGENOS HARINA TRIGO

Alergeno	*KDa*	*Test*	*Pacientes +*	*Referencias*
Inhibidores de α-amilasa				
WTAI-CM 2, 3B, 16	14-16	SPT	7-14/31	Armentia et al 1993
	15	SPT	5/31	Armentia et al 1993
		IB	4/8	Fränken et al 1994
WDAI-1 y 2		2D-IB	Pooled	Posch et al 1995
		EAST	13/25	Walsh et al 1989
WMAI	14	SPT	9/31	Armentia et al 1993
Aglutinina WGA	17	RAST	5/9	Sutton et al 1984
Acil-CoA oxidasa	27	2D-IB	Pool	Posch et al 1995
Aldolasa Fructosa-bifosfato	37	2D-IB	Pool	Weiss et al 1997
Peroxidasa	36	blot	6/10	Sánchez-Monge et al 1997

Baur & Posch. Allergy 1998

AO POR ENZIMAS

- Glucolíticas:
  - α- amilasa: 23% de panaderos sintomáticos
  - Celulasa (11%), Xilanasa (8%), Glucoamilasa (8%)
- Lisozima: se obtiene de clara de huevo. Alergeno en panadería y pastelería.
- Subtilisinas: alta capacidad sensibilizante: 20-60% dependiendo del grado de exposición. Granulación disminuye exposición.

ANIMALES DE LABORATORIO

- Prevalencia: alergia 30% y asma 10%
- Alergenos: Excreta y secreta de ratones y ratas
  - alfa$_2$ globulina
  - prealbumina
- Atópicos más proclives a presentar asma

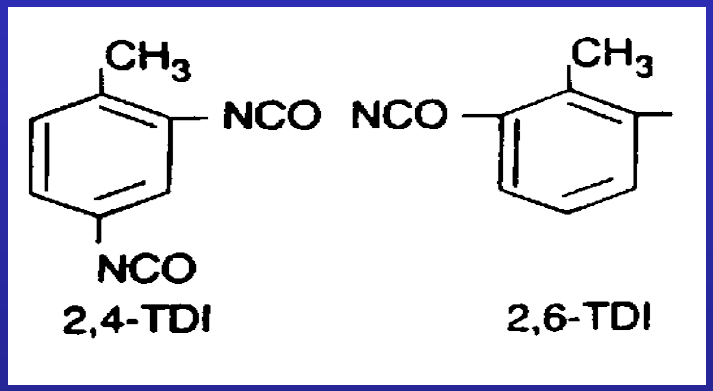
AO EN SOLDADORES Y TRABAJADORES ELECTRONICA

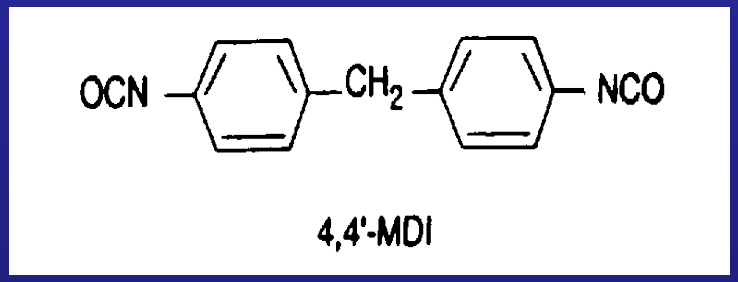
- Prevalencia: 22%
- Agentes sensibilizantes:
  - Colofonia (resina de pino)
  - Cloruro de Zinc
  - Cloruro amónico
  - Polipropilen glicol
- Grado de exposición se correlaciona con los síntomas

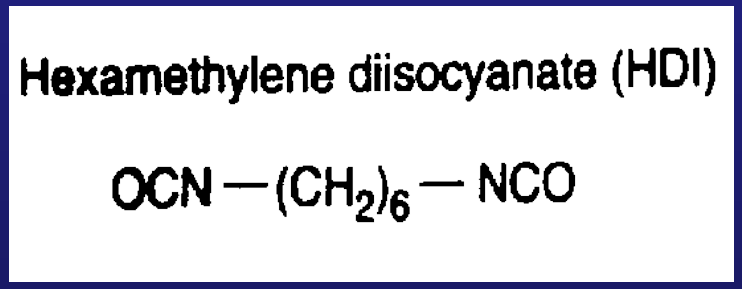
AO POR DISOCIANATOS

- Prevalencia: 5-10% de los trabajadores expuestos
- Causa más frecuente de AO en muchos países
- Mecanismo no se conoce por completo:
  - IgE específica a TDI-proteína en 10-20% pacientes
  - IgE/IgG específica frente a neoantígenos?
  - hipersensibilidad de tipo celular?
  - Bloqueo beta-adrenérgico, liberación de neuropéptidos, inhibición de endopeptidasa neutra

DIISOCIANATOS

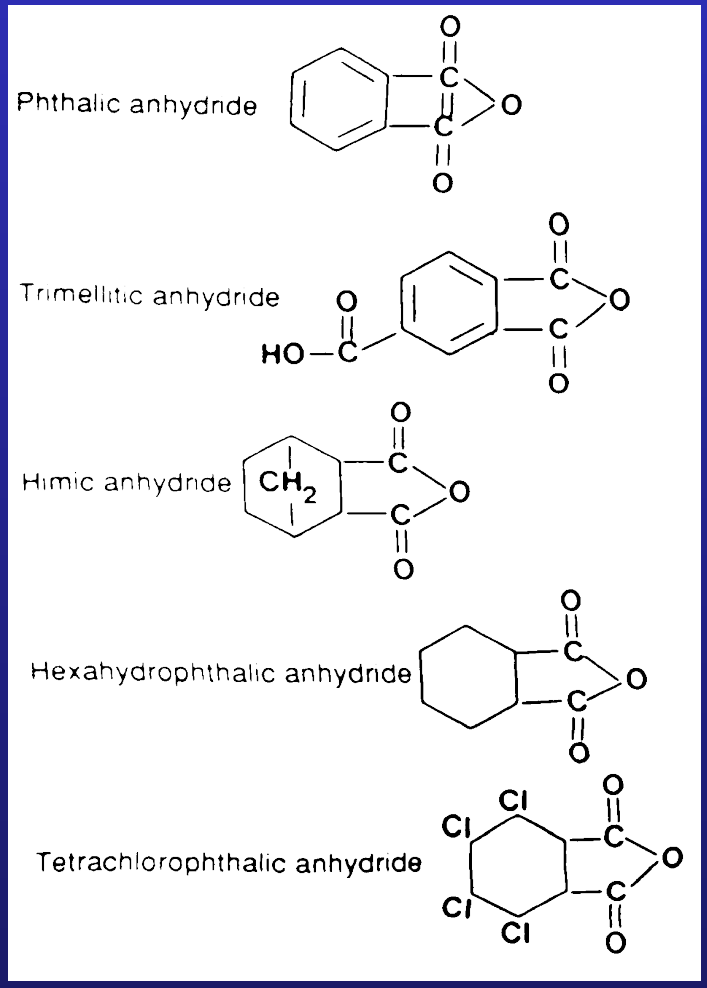






- Diisocianato de tolueno
  - poliuretano
  - material recubrimiento
  - barnices
- DI de difenilmetano
  - material de fijación
  - aislamiento
- DI de hexametileno
  - pintura a pístola

ANHIDRIDOS ACIDOS

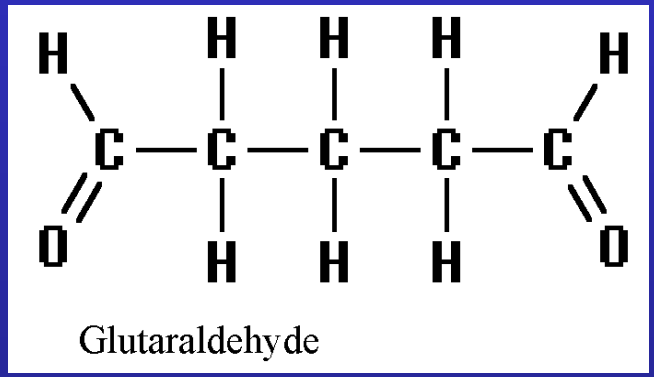


- Endurecedores y catalizadores en resinas epoxy
- Se combinan con proteínas
- Inducen IgE, IgG e Ig M
- Enfermedades respiratorias:
  - Asma y rinitis
  - S. respiratorio tardío
  - S. pulmonar-anemia
- Prevalencia: 6%

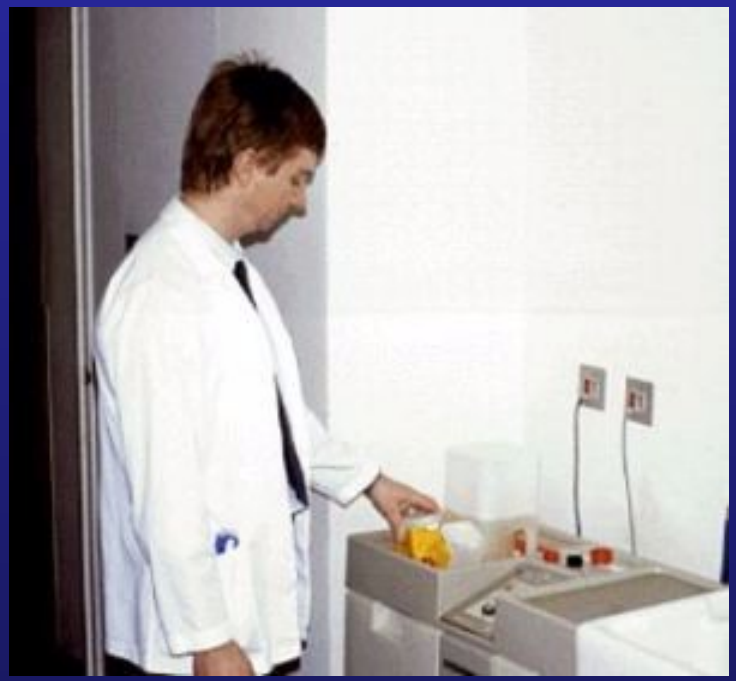
Glutaraldehído

Irritante o sensibilizante:

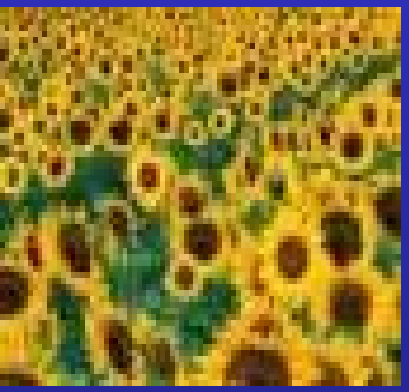
- Dermatitis
- Rinitis, Asma



- **Desinfectante en frío**
- **Revelado de radiografías**
- **Biocida para el agua**
- **Fijador en microspía electrónica**
- **Tinte del cuero**



AO EN AGRICULTORES



- Expuestos a múltiples alergenos potenciales
- Síntoma más frecuente: rinitis
- Incidencia anual de asma: 179 casos/millón/año.
- Prevalencia de asma ocupacional: 3-10%
- Alergenos:
  - Hongos
  - Polen: Girasol, Sinapis alba en olivareros (Anguita JL et al al Allergy 2007 Apr)
  - Ácaros: *Panonychus citri* (frutales)

AO EN INVERNADERO

- Prevalencia: 20 % de los trabajadores.
- Alergenos
  - Hongos: Sensibilización frecuente
  - Acaros: T. Urticae: 25% de trabajadores sensibilizados. 19% alergia respiratoria. *(Navarro et al. Clin Exp Allergy. 2000)*
  - Látex: 5% sensibilizados *(Carrillo et al JACI 1995)*
  - Pólenes: de plantas cultivadas (clavel)

CONCLUSIONES

- Importancia de patología respiratoria ocupacional en nuestros pacientes: interrogatorio específico laboral como parte esencial de Hª Cª.
- Valorar si enfermedad es prexistente y agravada o inducida en medio laboral
- Reflejar presencia o no de periodo de latencia
- No todo es asma. Considerar patologías asociadas
- Los alergólogos debemos conocer los alergenos ocupacionales comunes de las profesiones habituales en nuestro medio.